

27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDII*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinosada Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in

- patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
38. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
 39. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
 40. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
 41. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
 42. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
 43. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
 44. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
 1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46 巻増刊号 [in press]
 2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
 3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模

- DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
 5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
 6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.
 7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
 8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
 9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
 10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
 11. 山本俊至 (訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝 [監修] ネルソン小児科学第 19 版 (日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
 12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
 1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える子どもの診断. 第 10 回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
 2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
 3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田

- 智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 2015.10.14-17 東京.
8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の 2 例-既報告例 18 例との比較-. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会/第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNB1* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会/第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第 55 回 日本先天異常学会学術集会/第 38 回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の 3 例. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
 15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
 18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile

epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57
回日本小児神経学会学術集会.
2015.5.28-30, 大阪.

19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患
iPS 細胞による小児神経疾患の病態
解析. JST-再生医療実現拠点ネット
ワークプログラム [疾患特異的 iPS
細胞を活用した難病研究]・
JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シン
ポジウム「科学者たちによる難病へ
の挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究
～」. 2015.2.23, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

白質消失病の本邦における実態

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授
研究分担者 森本昌史 京都府立医科大学小児科・准教授
折居建治 岐阜大学医学部小児科・准教授
土井 宏 横浜市立大学医学部神経内科学・講師
田中竜太 筑波大学医学医療系小児科・小児神経学・講師
山下博史 京都大学医学部神経内科・助教

研究要旨

研究目的:

白質消失病は希少疾患であり、本邦における患者の実態は明らかでない。本研究においては、全国調査により患者情報を収集し、疾患概要・診断基準を策定する。

研究方法:

日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関と重症心身障害児施設を対象に調査を行い、該当患者の臨床情報と画像データの収集を行った。

結果と考察:

8 例の患者の存在を明らかにし、詳細な臨床情報と画像データを収集した。その結果から疾患概要と診断基準を策定した。

結論:

遺伝子型に共通のものはなく、多様な変異の複合ヘテロで生じていることが明らかになった。病態の進行は感染症や頭部外傷などを契機に階段状に悪化している例がほとんどであった。急激に進行する例がある一方で、非常に緩徐に進行する例があることが明らかになった。

A. 研究目的

本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して、実態を明らかにし、疾患概要・診断基準を策定することにある。本研究における全国調査で明らかになった白質消失病(Childhood ataxia with central hypomyelination/vanishing white matter; CACH/VWM MIM # 603896)の 8 例についてまとめた。

白質消失病は、頭部外傷または感染性疾患のようなマイナーなストレスイベントを契機に急速に退行する進行性大脳白質障害である。VWM の患者は、脳内の異常な画

像所見を示す。すなわち、大脳白質は次第に希薄化して嚢胞のような対称的な異常が認められる。VWM は、タンパク質合成に必須 GTP 交換タンパク質である真核生物翻訳開始因子 2B(eIF2B)のサブユニットをコードする遺伝子のいずれかの変異によって引き起こされる常染色体劣性疾患である。これまで、多くの疾患の原因となる変異が同定されている。

B. 研究方法

この研究は、東京女子医科大学の遺伝

子解析倫理委員会によって承認されている。患者やその家族から書面による同意を得た後、血液サンプルを患者から得た。Van der Knaapらが先に報告した白質消失病の診断基準に合致する患者を対象とした。ただ、白質消失病の初期段階では、白質の関与は基準を満たしていない可能性がある。そのため、暫定的に白質消失病と診断された患者もこの研究に含めた末梢血からゲノムDNAを抽出し、通常のサンガー法で遺伝子配列を決定した。

C. 研究結果

白質消失病が疑われる22人の患者の解析を行った。この中で、兄弟例を含む6人の患者にEIF2Bサブユニットをコードする遺伝子の変異を同定した。同定された変異は、全てミスセンス変異であった。

患者1は、両親がいとこだった61歳の女性である。29歳の時にはじめて歩行障害を示した。その後、知的障害、運動失調および麻痺が認められた。現在寝たきりの状態である。頭部MRI検査では大部分の白質はT2で低吸収を示した。

患者2は、8歳の女兒である。3歳で初めて言語発達遅滞が指摘された。7歳の時、マイコプラズマ肺炎にかかり、急激に昏睡に陥った。人工呼吸管理が行われたが頭部MRIで白質にT2高信号が認められた。

患者3は男児。生後8ヶ月まで正常な発育を示したが、突然高熱を引き起こす感染性疾患の後に昏睡に陥った。その際、頭部MRIでは、大脳白質にT2高信号を示した。その後、痙縮と重度の発達遅延を示した。

患者4は22歳の男性。13歳でてんかん発作を示し始めた。その時、頭部MRIでは、

白質にびまん性にT2高信号を示した。現時点では、軽度の運動失調を示している。この症例の弟である患者5は13歳でてんかん発作や脳のMRI異常を示した。16歳の時、頭部外傷を受け、その直後より長期のせん妄状態に陥った。

患者6は、3歳5ヶ月の男児である。13ヶ月時、熱性けいれんの後に一過性の眠気や歩行障害を示した。頭部MRIでは白質にT2高信号が認められた。さらに2年後、失調性歩行を示すようになった。

D. 考察

白質消失病を示す5家系6人の患者においてEIF2B遺伝子の範囲が認められた。

5家系の10対立遺伝子のうち、3対立遺伝子(30%)がEIF2B2でp.V85E変異を共有していた。この変異p.V85Eはすでに、日本人患者で同定されている。p.V85Eはまた、中国の患者でも特定されているので、この変形は、東アジア起源の個体において共通しているかも知れない。

本研究では、61歳の患者1は完全に白質が消失しており、白質消失病の末期の臨床症状を示していた。この患者の頭部MRI所見では脳室周囲の境界線を区別することができない。現在寝たきりの状態であるが、発症は29歳と比較的遅い。一方、患者4と5の兄弟例も遅発性である。発症初期の段階では、MRIでは必ずしもびまん性大脳白質異常および希薄化や嚢胞変性は示さない場合がある。患者4と5のMRI所見は、病初期の状態を示していると考えられる。

E. 結論

本研究では、白質消失病の臨床症状を

示した 22 人の患者を解析し、そのうち5家系6人の患者で EIF2B 遺伝子におけるゲノム変異が認められた(Shimada S, et al. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. Brain Dev 37: 960–6, 2015.)。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton–Brown–Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. Am J Med Genet A [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. Brain Dev [in press]
3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide. Brain Dev [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus–Merzbacher disease: A

multicenter study of 19 patients. Brain Dev [in press]

5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Niijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. Congenit Anom (Kyoto) [in press]
6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to CDLK5 mutations. J Pediatr Epilepsy [in press].
7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. Clin Genet [in press].
8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. Am J Med Genet A [in press].
9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. Am J Med Genet A [in press].
10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T,

- Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBPI* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
 12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
 13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
 14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LISI)* related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 118: 488-91, 2015.
 15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
 16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
 17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
 18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain Dev* 37: 988-9, 2015.
 19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet* 2015: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet* 8: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with

- epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation* 2: 15042, 2015.
22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saitu H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
 25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
 29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatory duplication of *MECP2* and *GDII*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
 30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
 31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
 32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
 33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.

34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinoshita Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
38. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev* 37: 281-5, 2015.
39. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 37: 515-26, 2015.
40. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
41. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari

- malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
42. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculooriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
43. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
44. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46 巻増刊号 [in press]
2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模 DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.
7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編. 小児疾患診療のための病態生理 2 小児内科 47 巻増刊号, pp184-190.
10. 山本俊至. 染色体検査とアレイ CGH. 松原洋一, 呉繁夫, 左合治彦 [編] こどもの病気 遺伝について聞かれたら. 診断と治療社, 東京, pp237-40, 2015
11. 山本俊至(訳). 先天性疾患の疫学および遺伝的基礎. 衛藤義勝[監修] ネルソン小児科学第 19 版(日本語訳), エルゼビアジャパン pp1802, 2015.
12. 山本俊至. アレイ CGH 法によるてんかんの分子診断. 医学のあゆみ 253; 543-7, 2015.
3. 学会発表
1. 山本俊至. 診断未定の難病を抱える

- 子どもの診断. 第10回日本小児科学会倫理委員会公開フォーラム, 2016.2.28, 大阪.
2. 山本俊至, 下島圭子. 疾患 iPS 細胞による小児発達障害の病態解析. 再生医療実現化研究事業・再生医療実現化拠点ネットワークプログラム合同シンポジウム「科学者たちによる挑戦～iPS 細胞を用いた疾患・創薬研究～」, 2015.12.14, 東京.
 3. 山本俊至, 下島圭子, 奥村彰久, 石井敦士, 広瀬伸一. エクソーム解析によって明らかになった *CLCN6* 変異はてんかん関連である. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 4. 下島圭子, 山本俊至. トリオ解析の結果良性バリエーションと考えられた large CNV の検討. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 5. 三宮範子, 下島圭子, 高橋勇弥, 大橋伯, 遠山潤, 山本俊至. 7q31.33-q32.1 微細欠失と知的障害・発達障害. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 6. 山本俊至, 下島圭子, 斎藤聡. 次世代シーケンサー・パネル解析結果を用いた隠れマルコフモデルによるゲノムコピー数解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 7. 島田姿野, 山本俊至, 下島圭子, 永田智. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts の日本人患者における *MLC1* 遺伝子変異解析. 日本人類遺伝学会第60回大会, 2015.10.14-17 東京.
 8. Yamamoto T. Genetic basis of benign infantile epilepsy. International Symposium on Benign Infantile Seizures, 2015.9.25-26, Tokyo.
 9. 山本俊至. 出生前診断に用いられる遺伝子検査; マイクロアレイの考え方. 日本産科婦人科学会, 『生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医』認定講習会, 2015.7.20, 東京.
 10. 下島圭子, 岡本伸彦, 三宮範子, 山本俊至. 2p15-p16.1 微細欠失の2例-既報告例18例との比較-. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 11. 三宮範子, 五十嵐成, 坂本優子, 下地一彰, 新島新一, 安藤智博, 下島圭子, 山本俊至. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *EFNBI* 変異が認められた craniofacial syndrome の女児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 12. 山本俊至, 下島圭子. 次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析で *MED12* 変異が認められた非特異的知的障害の男児例. 第55回日本先天異常学会学術集会/第38回小児遺伝学会学術大会, 2015.7.25-27, 横浜.
 13. 下島圭子, 梅村綾子, 植松貢, 中山東城, 丸山幸一, 井上健, 山本俊至. *SLC16A2* 変異による Allan-Herndon-Dudley 症候群の3例. 第39回日本遺伝カウンセリング学会学術集会.

- 2015.6.25-8, 千葉.
14. 三宮範子, 島田姿野, 下島圭子, 山本俊至. 進行性大脳白質障害の実態把握と遺伝子診断. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 2015.6.25-8, 千葉.
15. 山本俊至, 下島圭子, 金子博之, 岡本伸彦, 斎藤潤, 北畠康司, 永田浩一, 矢田俊彦, 小坂仁, 山形崇倫. ゲノム構造異常によって発症した自閉症・発達障害の疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と治療法開発. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
16. 島田姿野, 下島圭子, 平澤恭子, 永田智, 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査による 1p36 欠失症候群 50 例の遺伝型表現型相関解析. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
17. Okumura A, Yamamoto T, Miyajima M, Shimojima K, Kondo S, Abe S, Ikeno M, Kurahashi H, Takasu M, Shimizu T. 3p interstitial deletion including *PRICKLE2* in identical twins with autistic features. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
18. Kurahashi H, Okumura A, Igarashi A, Abe S, Takasu M, Kobayashi K, Ohmori I, Ouchida M, Hirose S, Ishii A, Takahashi S, Awaya T, Yamamoto T. An update of phenotype of infantile epilepsy with a *PRRT2* mutation. 第 57 回日本小児神経学会学術集会. 2015.5.28-30, 大阪.
19. 金子博之, 下島圭子, 山本俊至. 疾患

iPS 細胞による小児神経疾患の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST [iPS 細胞領域] 合同シンポジウム「科学者たちによる難病への挑戦～iPS 細胞を用いた疾患研究～」. 2015.2.23, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィーの本邦における実態

研究代表者 山本 俊至 東京女子医科大学統合医科学研究所・准教授
研究分担者 森本昌史 京都府立医科大学小児科・准教授
折居建治 岐阜大学医学部小児科・准教授
土井 宏 横浜市立大学医学部神経内科学・講師
田中竜太 筑波大学医学医療系小児科・小児神経学・講師
山下博史 京都大学医学部神経内科・助教

研究要旨

研究目的:

進行性大脳白質障害は希少疾患であり、本邦における患者の実態は明らかでない。本研究においては、疾患概念の診断基準の策定や疾患概念の確立を行うために、その基礎となる情報収集のために本邦における実態把握を行う。

研究方法:

日本小児神経学会の共同研究支援を受け、全国の小児神経専門医の在籍する医療機関と重症心身障害児施設を対象に調査を行い、未診断例の把握も行った。

結果と考察:

全国一次調査で 25 例の未診断例が存在することが明らかになったが、そのうち 1 例は卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィーであることが明らかになった。本症例の情報を基に疾患概要・診断基準を策定した。

結論:

本邦における卵巣機能障害を伴う新規白質ジストロフィー第 1 例を確認した。さらに症例を蓄積して実態を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

本研究においては、進行性に大脳白質障害を来す疾患に関して本邦における実態を明らかにすることが目的である。平成 26 年度に行った全国調査で未診断例の存在が明らかになった。そのうち同意が得られた患者については全エクソーム解析によるゲノム解析を行った。その結果、ひとりの患者で近年海外から初めて報告のあった新規白質障害であることが明らかとなった。

B. 研究方法

本研究は、東京女子医科大学遺伝子解析倫理委員会の承認に基づいて行われている。患者やその家族から書面による同意を得た後、ゲノム解析拠点と協力して全エクソーム解析を行った。

C. 研究結果

症例は日本人女性である。31 歳の時異常行動のために受診した。家族歴に特記すべきことなし。30 歳までは普通に仕事をしていた。認知機能低下や行動異常により

仕事が継続できなくなった。33歳で二次卵巣障害を示した。頭部MRI検査で大脳白質の信号異常を示した。

進行性大脳白質障害の既知の遺伝子には変異が認められなかったため、全エクソーム解析を行ったところ、*AARS2* 遺伝子の複合ヘテロ接合変異が認められた(未発表)。それぞれの変異は父母双方から受け継がれていた。

D. 考察

全エクソーム解析によって、*AARS2* の複合ヘテロ変異を同定した。*AARS2* は近年、卵巣不全を伴う新規白質障害の原因遺伝子として報告されており、本邦初症例となる(現在論文投稿中)。

E. 結論

今回 *AARS2* における新規複合ヘテロ変異を有する日本人患者を明らかにした。本症例はアジア諸国からの初症例である。日本人症例の実態を明らかにするためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, Yamamoto T. 2016. Tatton–Brown–Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Med Genet A* [in press].
2. Igarashi A, Okumura A, Shimojima K, Abe S, Ikeno M, Shimizu T, Yamamoto T. Focal seizures and epileptic spasms in a child with Down syndrome from a family with a *PRRT2* mutation. *Brain*

Dev [in press]

3. Itakura A, Saito Y, Nishimura Y, Okazaki T, Ohno K, Sejima H, Yamamoto T, Maegaki Y. Successful treatment of migrating partial seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome with bromide. *Brain Dev* [in press]
4. Sumida K, Inoue K, Takanashi J-I, Sasaki M, Watanabe K, Suzuki M, Kurahashi H, Omata T, Tanaka M, Yokochi K, Iio J, Iyoda K, Kurokawa T, Matsuo M, Sato T, Iwaki A, Osaka H, Kurosawa K, Yamamoto T, Matsumoto N, Maikusa N, Mastuda H, Sato N. The magnetic resonance imaging spectrum of Pelizaeus–Merzbacher disease: A multicenter study of 19 patients. *Brain Dev* [in press]
5. Yamamoto T, Igarashi N, Shimojima K, Sangu N, Sakamoto Y, Shimoji K, Nijima S. Use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of craniosynostosis: identification of a novel de novo mutation of *EFNB1*. *Congenit Anom (Kyoto)* [in press]
6. Yamamoto T. Characteristics of epileptic encephalopathy related to *CDLK5* mutations. *J Pediatr Epilepsy* [in press].
7. Oka M, Shimojima K, Yamamoto T, Hanaoka Y, Sato S, Yasuhara T, Yoshinaga H, Kobayashi K. A novel *HYLS1* homozygous mutation in living siblings with Joubert syndrome. *Clin Genet* [in press].

8. Watanabe S, Shimizu K, Ohashi H, Kosaki R, Okamoto N, Shimojima K, Yamamoto T, Chinen Y, Mizuno S, Dowa Y, Shiomi N, Toda Y, Tashiro K, Shichijo K, Minatozaki K, Aso S, Minagawa K, Hiraki Y, Shimokawa O, Matsumoto T, Fukuda M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Kondoh T. Detailed analysis of 26 cases of 1q partial duplication/triplication syndrome. *Am J Med Genet A* [in press].
9. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. A novel *TUBB3* mutation in a sporadic patient with asymmetric cortical dysplasia. *Am J Med Genet A* [in press].
10. Yamamoto T, Shimojima K, Yano T, Ueda Y, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Loss-of-function mutations of *STXBP1* in patients with epileptic encephalopathy. *Brain Dev* 38: 280-4, 2016.
11. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Yamamoto T, Kobayashi M. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 38: 109-12, 2016.
12. Yamamoto T, Yoshioka S, Tsurusaki Y, Shino S, Shimojima K, Shigematsu Y, Takeuchi Y, Matsumoto N. White matter abnormalities in an adult patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Brain Dev* 38: 142-4, 2016.
13. Sangu N, Shimojima K, Okumura A, Ando T, Yamamoto T. Characteristics of patients with benign partial epilepsy in infancy without *PRRT2* mutations. *Epilepsy Res* 118: 10-13, 2015.
14. Shimojima K, Okumura A, Yamamoto T. A de novo microdeletion involving *PAFAH1B (LIS1)* related to lissencephaly phenotype. *Data in Brief* 118: 488-91, 2015.
15. Yamamoto T, Shimojima K, Shibata T, Akiyama M, Oka M, Akiyama T, Yoshinaga H, Kobayashi K. Novel *PLA2G6* mutations associated with an exonic deletion due to non-allelic homologous recombination in a patient with infantile neuroaxonal dystrophy. *Human Genome Variation* 2: 15048, 2015.
16. Shimojima K, Okumura A, Hayashi M, Kondo T, Inoue H, Yamamoto T. *CHCHD2* is down-regulated in neuronal cells differentiated from iPS cells derived from patients with lissencephaly. *Genomics* 106: 196-203, 2015.
17. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Ninomiya S, Kubota M. Leukoencephalopathy associated with 11q24 deletion involving the gene encoding hepatic and glial cell adhesion molecule in two patients. *Eur J Med Genet* 58: 492-6, 2015.
18. Yamamoto T, Takanashi J, Kurosawa K, Deguchi K, Osaka H, Inoue K. Comment on "Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: Report of a new case and review of the literature" by Azzolini S et al. *Brain & Development* 2014;36:716-720. *Brain*

- Dev 37: 988-9, 2015.
19. Kawahara T, Watanabe H, Omae R, Yamamoto T, Inazu T. A novel *PHEX* mutation in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Case Rep Genet* 2015: 301264, 2015.
 20. Nishigaki S, Hamazaki T, Saito M, Yamamoto T, Seto T, Shintaku H. Periventricular heterotopia and white matter abnormalities in a girl with mosaic ring chromosome 6. *Mol Cytogenet* 8: 54, 2015.
 21. Yamamoto T, Shimojima K, Kimura N, Mogami Y, Usui D, Takayama R, Ikeda H, Imai K. Recurrent occurrences of *CDKL5* mutations in patients with epileptic encephalopathy. *Human Genome Variation* 2: 15042, 2015.
 22. Shimojima K, Okamoto N, Yamamoto T. Characteristics of 2p15-p16.1 microdeletion syndrome; review and description of two additional patients. *Congenit Anom (Kyoto)*. 55: 125-32, 2015.
 23. Tsurusaki Y, Tanaka R, Shimada S, Shimojima K, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Yamamoto T, Matsumoto N. Novel compound heterozygous mutations in *LIAS* cause glycine encephalopathy. *J Hum Genet* 60: 631-5, 2015.
 24. Shimada S, Shimojima K, Sangu N, Hoshino A, Hachiya Y, Ohto T, Hashi Y, Nishida K, Mitani M, Kinjo S, Tsurusaki Y, Matsumoto N, Morimoto M, Yamamoto T. Mutations in the genes encoding eukaryotic translation initiation factor 2B in Japanese patients with vanishing white matter disease. *Brain Dev* 37: 960-6, 2015.
 25. Yamamoto T. [Editorial] Epilepsy in numerical chromosomal abnormalities. *J Pediatr Epilepsy* 4: 2-3, 2015.
 26. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Ikeda H, Oguni K. Epilepsy in 1p36 deletion syndrome is not associated with deletion size. *J Pediatr Epilepsy* 4: 4-7, 2015.
 27. Okumura A, Yamamoto T, Kurahashi H, Takasu M. Epilepsies in children with 2q24.3 deletion/duplication. *J Pediatr Epilepsy* 4: 8-16, 2015.
 28. Akiyama T, Yamamoto T. Epilepsy and other symptoms associated with chromosome 9q34.11 microdeletion. *J Pediatr Epilepsy* 4: 23-9, 2015.
 29. Yamamoto T, Shimada S, Shimojima K, Eto K, Yoshitomi S, Yanagihara K, Imai K, Oguni H, Okamoto N. Xq28 duplications and epilepsy: Influence of the combinatorial duplication of *MECP2* and *GDI1*. *J Pediatr Epilepsy* 4: 30-4, 2015.
 30. Tsurusawa R, Ihara Y, Ogawa A, Yamamoto T. 16p11.2 microdeletion/microduplication syndrome and benign infantile epilepsy. *J Pediatr Epilepsy* 4: 35-40, 2015.
 31. Okumura A, Ishii A, Shimojima K, Kurahashi H, Yoshitomi S, Imai K, Imamura M, Seki Y, Shimizu T, Hirose S, Yamamoto T. Phenotypes of children

- with 20q13.3 microdeletion affecting *KCNQ2* and *CHRNA4*. *Epileptic Disord* 17: 165-71, 2015.
32. Yamamoto T, Shimojima K. A novel *MED12* mutation associated with non-specific X-linked intellectual disability. *Human Genome Variation* 2: 15018, 2015.
 33. Mimaki M, Shiihara T, Watanabe M, Hirakata K, Sakazume S, Ishiguro A, Shimojima K, Yamamoto T, Oka A, Mizuguchi M. Holoprosencephaly with cerebellar vermis hypoplasia in 13q deletion syndrome: Critical region for cerebellar dysgenesis within 13q32.2q34. *Brain Dev* 37: 714-8, 2015.
 34. Yoshitomi S, Takahashi Y, Ishizuka M, Yamaguchi T, Watanabe A, Nasu H, Ueda Y, Ohtani H, Ikeda H, Imai K, Shigematsu H, Inoue Y, Tanahashi Y, Aiba K, Ohta H, Shimada S, Yamamoto T. Three patients manifesting early infantile epileptic spasms associated with 2q24.3 microduplications. *Brain Dev* 37: 874-9, 2015.
 35. Okumura A, Arai E, Kitamura Y, Abe S, Ikeno M, Fujimaki T, Yamamoto T, Shimizu T. Epilepsy phenotypes in siblings with Norrie disease. *Brain Dev* 37: 978-82, 2015.
 36. Aoyama Y, Yamamoto T, Sakaguchi N, Ishige M, Tanaka T, Ichihara T, Ohara K, Kouzan H, Kinosada Y, Fukao T. Application of multiplex ligation-dependent probe amplification, and identification of a heterozygous Alu-associated deletion and a uniparental disomy of chromosome 1 in two patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Int J Mol Med* 35: 1554-60, 2015.
 37. Masuda T, Ueda M, Ueyama H, Shimada S, Ishizaki M, Imamura S, Yamamoto T, Ando Y. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts caused by compound heterozygous mutations in *MLC1*, in patients with and without subcortical cysts in the brain. *J Neurol Sci* 351: 211-3, 2015.
 38. Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, Nishimura A, Saito A, Saitsu H, Matsumoto N, Yamamoto T. A de novo *TUBB4A* mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brai Dev* 37: 281-5, 2015.
 39. Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, Ikeuchi M, Shimakawa S, Shimizu K, Mizuno S, Kubota M, Adachi M, Saito Y, Tomiwa K, Haginoya K, Numabe H, Kako Y, Hayashi A, Sakamoto H, Hiraki Y, Minami K, Takemoto K, Watanabe K, Miura K, Chiyonobu T, Kumada T, Imai K, Maegaki Y, Nagata S, Kosaki K, Izumi T, Nagai T, Yamamoto T. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain*

- Dev 37: 515-26, 2015.
40. Yamamoto T, Shimojima K, Sangu N, Komoike Y, Ishii A, Abe S, Yamashita S, Imai K, Kubota T, Fukasawa T, Okanishi T, Enoki H, Tanabe T, Saito A, Furukawa T, Shimizu T, Milligan CJ, Petrou S, Heron SE, Dibbens LM, Hirose S, Okumura A. Single nucleotide variations in *CLCN6* identified in patients with benign partial epilepsies in infancy and/or febrile seizures. *Plos One* 10: e0118946, 2015.
 41. Shimojima K, Okamoto N, Tamasaki A, Sangu N, Shimada S, Yamamoto T. An association of 19p13.2 microdeletions with Malan syndrome and Chiari malformation. *Am J Med Genet A* 167A: 724-30, 2015.
 42. Chong PF, Haraguchi K, Torio M, Kirino M, Ogata R, Matsukura M, Sakai Y, Ishizaki Y, Yamamoto T, Kira R. A case of pontine tegmental cap dysplasia with comorbidity of oculoauriculovertebral spectrum. *Brain Dev* 37: 171-4, 2015.
 43. Furukawa T, Sakamoto H, Takeuchi S, Ameri M, Kuboki Y, Yamamoto T, Hatori T, Yamamoto M, Sugiyama M, Ohike N, Yamaguchi H, Shimizu M, Shibata N, Shimizu K, Shiratori K. Whole exome sequencing reveals recurrent mutations in *BRCA2* and *FAT* genes in acinar cell carcinomas of the pancreas. *Sci Rep* 5: 8829, 2015.
 44. Okami N1, Aihara Y, Akagawa H, Yamaguchi K, Kawashima A, Yamamoto T, Okada Y. Network-based gene expression analysis of vascular wall of juvenile Moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 31: 399-404, 2015.
2. 著書
 1. 山本俊至. 遺伝カウンセリング. 特集 周産期医学必修知識 第8版. 「周産期医学」46 巻増刊号 [in press]
 2. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 検査と技術 [in press]
 3. 山本俊至(訳). 染色体異常と大規模 DNA 変化を調べるための遺伝子検査技術. ゲノム医学, 菅野純夫・福嶋義光 編. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京 [in press]
 4. 山本俊至. ダウン症候群・染色体異常. こどもの神経の診かた, 新島新一, 山内秀雄, 山本仁 編. 医学書院, 東京 [in press]
 5. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 小児内科 47: 1809-12, 2015.
 6. 島田姿野, 山本俊至. 感染症をきっかけに退行が進行する1歳男児. 日本小児神経学会 編. 続・イメージからせまる小児神経疾患. 診断と治療社, 東京, 2015, pp47-8.
 7. 山本俊至. 1p36 欠失症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp182-3.
 8. 山本俊至. Rett 症候群. 水口雅, 市橋光, 崎山弘 編. 今日の小児治療指針, 医学書院, 東京, 2015, pp684-685.
 9. 山本俊至. マイクロアレイ染色体検査. 『小児内科』『小児外科』編集委員会共